Lane Medical Libra

Aus der Gastherapeutischen Abteilung
der Militärärztl. Akademie Berlin
Leiter: Oberstarzt Privatdozent Dr. Muntsch.

Experimentelle Beiträge zur Behandlung der Hautschädigung durch Dichlordiäthylsulfid mittels Germanin

STANFORD UNIVERSITY
JUL
25
1939
LIBRARY

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der
medizinischen Doktorwürde
an der
Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Berlin

vorgelegt von

Alfred Verhoff
aus Bad Godesberg.

Tag der Promotion: 13. I. 1939.

Druckerei und Verlag wissenschaftlicher Werke Konrad Triltsch,
Würzburg-Aumühle

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Siebeck.

Referent: Oberstarzt Priv.-Doz. Dr. Muntsch.

Korreferent: Prof. Dr. Friboes.

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet!

Wenn wir heute nach einem wirksamen Heilmittel gegen die Krankheitsprozesse suchen, die durch den Gelbkreuzkampfstoff (Dichlordiäthylsulfid) gesetzt werden, sind wir bestrebt, nicht nur die lokalen Schädigungen an Haut, Atemwegen oder Augen zu bekämpfen, sondern womöglich auch die Allgemeinschädigung des Körpers therapeutisch auszugleichen.

Für die Behandlung der Hautschädigungen, die durch den Gelbkreuzkampfstoff verursacht werden, benützen wir eine Reihe von Methoden und Mitteln, die, sofern sie nicht allzu lange Zeit nach der Schädigung angewandt werden, ein befriedigendes therapeutisches Ergebnis haben. Leider bezieht sich diese erfolgreiche Wirkung nur auf die H a u t schädigungen.

Betrachten wir die Heilaussichten und -erfolge bei den Schädigungen der anderen Organe, dann sehen wir, daß man noch nicht über eine recht bescheidene symptomische Therapie hinausgekommen ist. Bei Gelbkreuzkampfstoffvergiftung ist prozentual die gleichzeitige Schädigung von Haut- und Atemwegen sowie eine Resorptivwirkung die vorherrschende, ein Umstand, dem eine Therapie gerecht werden müßte. Das Ideal des ätiotropen Mittels ohne organotrope Nebenwirkung für Anwendung bei Vergiftung durch Gelbkreuzkampfstoff ausfindig zu machen, bleibt also Aufgabe und Ziel unseres therapeutischen Handelns.

Die durch Gelbkreuzkampfstoff verursachte Hautschädigung ist im Schrifttum fast übereinstimmend beschrieben:

Nach einer Latenzzeit von ungefähr 2 bis 6 Stunden sehen wir die ersten mikroskopisch sichtbaren Veränderungen an der Haut in Form der Entzündung auftreten. R e h b e i n (24), der an Meerschweinchen nach 12, 24, 48, 72 Stunden die Art der Einwirkung des Dichlordiäthylsulfids auf die Haut eingehend studierte, macht hierüber folgende Angaben:

„Schon nach 12 Stunden ist eine erhebliche Veränderung der Haut deutlich erkennbar. Die Oberhaut ist intakt, die Lederhaut dagegen zeigt die Charakteristika einer serösen Entzündung. Die Papillen sind verbreitert, abgeflacht, die kollagene Substanz gequollen. Die Gefäße sind erweitert und prall mit Blut gefüllt. Um die Gefäße vielerorts ausgetretene Erythrozyten und Zellinfiltrationen, die meist aus Leukozyten bestehen. Direkt unter der Oberhaut besonders um die Haarbälge herum ist die Leder-

haut ebenfalls mit Leukozyten infiltriert. Über den Kuppen der Papillen ist die Oberhaut durch eine seröse Flüssigkeitsansammlung schwach gelockert, steht aber an den Haarbälgen mit der Lederhaut noch in fester Verbindung."

Die nach 24 Stunden und später gewonnenen Bilder zeigen die folgerichtige Fortentwicklung dieser serösen Entzündungen der Lederhaut. Die Oberhaut ist dort mit Ausnahme der Haarbälge, die noch fest in der Lederhaut eingepflanzt erscheinen, teilweise schon total abgehoben und zugrunde gegangen. Das papilläre Ödem hat sich verstärkt. Die Papillen sind vollkommen abgeflacht, die Zellinfiltrationen vermehrt. In einem Falle sah man unter den Leukozyten zahlreiche eosinophile Zellen. Wo die Oberhaut noch erhalten war, sind in das seröse Exsudat zwischen ihr und der Lederhaut und in die abgehobene Oberhaut selbst einzelne Leukozyten eingewandert.

Nach 72 Stunden ist die Oberhaut überall verloren gegangen. Die ganz flachen, als solche kaum noch erkenbaren Papillen sind mit Leukozytenmassen durchtränkt und mit Krusten, in denen Leukozyten und Reste der Oberhaut nachzuweisen sind, bedeckt.

Anhand dieser Bilder stellt sich Muntsch (21) die Wirkung des Gelbkreuzkampfstoffes auf die Haut folgendermaßen vor:

„Der flüchtige Kampfstoff dringt durch die Oberhaut, deren Lipoidzellen geradezu als Schlitten dienen. Die Oberhaut wird kaum geschädigt, der Giftstoff entfaltet dagegen seine volle Wirksamkeit als Zellgift in der Lederhaut. Durch Hyperämie und Stase in den Gefäßen tritt Serum aus ins Gewebe, dessen kollagene Substanz sich vollsaugt, aufquillt und ausdehnt. Die Lederhaut nimmt zu an Volumen und ihre Oberfläche vergrößert sich. Infolge der Exsudationsmassen lockert sich der Zusammenhang zwischen Oberhaut und Lederhaut, schließlich kommt es zur vollkommenen Trennung (Epidermolysis). Die Oberhaut geht zu Grunde, ihre Nekrose führt zur Ansammlung von Leukozyten und zur nachfolgenden Eiterung, die im übrigen durch bakterielle Außeninfektion genährt wird, da das nekrotische Gewebe einen ausgezeichneten Nährboden für Keime aller Art gibt."

Das klinische Bild der Abhebung der Oberhaut in Form von Blasen wird bei vielen Krankheiten und besonders bei verschiedenen Hautkrankheiten beobachtet. Die Blasen können sich dabei sowohl zwischen der Horn- und Stachelschicht, wie innerhalb der Stachelschicht selbst, wie auch zwischen dieser und der Lederhaut bilden.

Rehbein, der Vergleiche zwischen den blasenbildenden Hautkrankheiten und den Hautveränderungen nach Vergiftung mit Gelbkreuzkampfstoff zieht, sagt an dieser Stelle:

„Die wichtigsten Hautkrankheiten, bei denen wir Blasen finden, sind das Ekzem, die Impetigo, der Herpes und der Pemphigus. Vergleichen wir einmal die histologischen für diese Krankheiten pathognostischen Bilder mit den mikroskopischen Befunden bei der Losthautwirkung. Irgendwelche Ähnlichkeit mit dem Ekzem ist von vornherein auszuschließen. Die drei charakteristischen Merkmale des Ekzems: Parakeratose, Spongiose und Akanthose fehlen. Die Oberhaut ist im Gegensatz dazu gar nicht verändert. Die Impetigo- und Herpesbläschen sitzen zwischen Horn- und Stachelschicht, sie sind also auch nicht mit den Lostblasen zu vergleichen. So bleibt schließlich der Pemphigus übrig, dessen anatomisches Bild auch heute noch nicht allgemeingültig festgestellt ist. Bei ihm finden wir aber Bilder beschrieben, die sehr mit dem durch Lost hervorgerufenen histologischen Veränderungen übereinstimmen: Blasenbildung zwischen Ober- und Lederhaut, Gefäßerweiterung, Überwiegen der eosinophilen Zellen unter den Leukozyten. Wir sehen, die Übereinstimmung ist so weitgehend, daß man bei Lostwirkung fast von einer pemphigusartigen Hautveränderung sprechen kann."

Die Tatsache dieser weitgehenden Übereinstimmung beider Krankheitsbilder berechtigt zu dem Versuch, auch in ihrer therapeutischen Beeinflussung verwandte Richtlinien und Wege zu gehen.

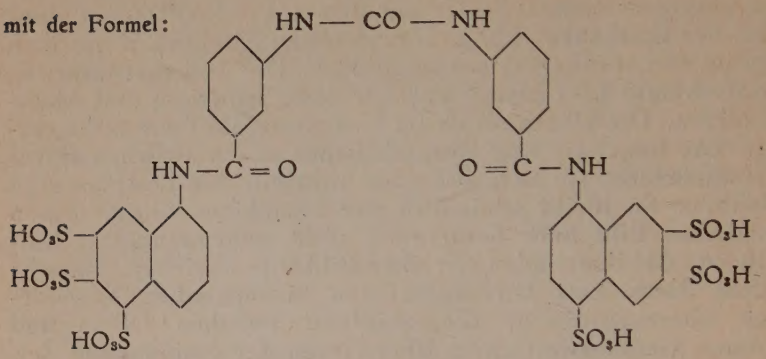
Es ist immer eine unerfreuliche Tatsache, bei einer ätiologisch unklaren Krankheit eine Therapie einzuleiten, von der man nicht weiß, in welcher Weise sie wirkt, sondern nur, daß sie wirkt. In dieser Verlegenheit befindet man sich heute bei der in neuester Zeit eingeführten Behandlung des Pemphigus vulgaris und ihm verwandter Krankheiten mit Germanin (Bayer 205), welches augenblicklich in der Pemphigusbehandlung wegen seiner günstigen Wirkung bevorzugt wird. Die guten Erfolge dieser Behandlungsmethode des Pemphigus veranlaßten uns, das Germanin auch bei den histologisch so ähnlichen Hautschädigungen durch Dichlordiäthylsulfid zu erproben, ohne daß wir im übrigen etwa den klinischen Verlauf beider Erkrankungen als gleichartig und gleichwertig, ja nur als ähnlich festzulegen gedenken.

Bevor wir näher auf die Versuche eingehen, sei zuvor das Heilmittel hinsichtlich seiner chemischen Struktur, seiner physikalisch-chemischen und biologischen Eigenschaften und Wirkungen einer kurzen Betrachtung unterzogen.

Germanin oder „Bayer 205" wurde im Jahre 1919 in den Werken der I. G. Farbenindustrie Leverkusen von Heymann und Dressel als Spezifikum gegen die afrikanische Schlafkrankheit gefunden. Seine chemische Form zeigt einen klaren symmetrischen Aufbau. Man kann es bezeichnen als:

m-Amino-benzoyl-m-amino-p-methyl-benzoyl-1-naphthyl-amin-4, 6, 8-trisulfosäure

mit der Formel:



Seiner chemischen Zusammensetzung nach gehört Germanin zu der umfangreichen Gruppe kompliziert zusammengesetzter Harnstoffe. Es ist ein weißliches Pulver, das sich relativ leicht, ähnlich wie Zucker, in kaltem, destillierten Wasser oder in steriler physiologischer Kochsalzlösung löst und neutral reagiert. Es enthält keine toxophore Gruppe im Sinne Paul Ehrlichs, nicht einmal eine freie Amido- oder Oxygruppe. Der komplizierte Bau des Germanins ist von wesentlicher Bedeutung für die spezifische Wirksamkeit des Präparates und keineswegs gleichgültig.

Nach Untersuchungen von Stoffen aus der Reihe des „Bayer 205" von W. Roehl (26) hat es sich gezeigt, daß auch nur geringe Änderungen am Aufbau des Moleküls die Wirkung umschlagen lassen, ja, daß sogar Veränderungen der physikalischen Eigenschaften des Präparates eintraten.

Wie schon erwähnt, wurde Germanin als spezifisches Chemotherapeutikum gegen die Schlafkrankheit, die nur in Afrika als eine chronische Protozoenerkrankung vorkommt, gefunden. Heute, fast zwei Jahrzehnte nach seiner Entdeckung wird es weit über den alten Wirkungsbereich hinaus bei den verschiedensten Krankheiten von Mensch und Tier angewandt.

Zunächst versuchte man es mit gutem Erfolg bei den der Schlafkrankheit des Menschen verwandten Krankheiten der Tiere, wie z. B. bei der Beschälseuche der Pferde, bei der Surra, beim Mal de Caderas und anderen Erkrankungen, die alle durch Infektion mit verschiedenen Flagellatenarten hervorgerufen werden.

Als erster stellte Veiel (32) therapeutische Versuche mit Germanin bei Hautkrankheiten an. Es folgten bald darauf Mühlpfordt (20), Sunder-Plaßmann (31) und viele andere. Sie alle hatten besonders gute Erfolge bei der Behandlung des Pemphigus vulgaris, Pemphigus vegetans, Dermatitis herpetiformis Duhring, Lichen ruber planus und der Pest. Zuletzt nahm man auf Anregung von M. Mayer (18, 19) hin die Behandlung der multiplen Sklerose in Angriff (Homann (14), Bonsmann, Kulkow).

Zu der Verwendung des Germanins für die Behandlung sowohl der Hautkrankheiten als auch der multiplen Sklerose gab wohl in der Mehrzahl der Fälle die meist unklare Ätiologie der Krankheiten die Veranlassung, in der Hoffnung, mit dem neuen Mittel auch hier endlich einmal therapeutisch etwas zu leisten.

Die wichtigste biologische Eigenschaft und Wirkung des Germanins ist die hervorragende parasitozide oder besser trypanozide Kraft, die nach Beobachtungen von M. Mayer und H. Zeiß (18) darauf beruht, daß unter seiner Wirkung die sonst sehr rasch sich trennenden Teilungsformen der Trypanosomen die Fähigkeit verlieren, sich zu trennen. Neben dieser direkten Wirkung hat Germanin, wie auch Steppuhn, Utkin-Ljubowzew und Ruppert (27) hervorheben, eine indirekte Wirkung, sei es nun, daß es dem Parasiten die Lebensbedingungen raubt, indem es vielleicht die Stoffe, die er zu seinem Leben braucht, abtötet oder verändert, sei es, daß das Germanin die phagozytäre Eigenschaft der Leukozyten unterstützt und verstärkt.

Weiter ergaben umfangreiche Versuchsreihen von M. Mayer und H. Zeiß aus dem Institut für Schiffs- und Tropenhygiene in Hamburg, daß der chemotherapeutische Index, d. h. das Verhältnis zwischen der Dosis curativa und der Dosis toxica außerordentlich günstig ist. Man fand bei der Maus einen chemotherapeutischen Index von 1 : 400, beim Kaninchen 1 : 10, beim Pferde 1 : 1,5. Zum Vergleich sei der chemotherapeutische Titer von anderen Präparaten angeführt. So hat Altsalvarsan in Mäusen einen chemotherapeutischen Index von 1 : 10, Kupfersalvarsan 1 : 15, Silbersalvarsan 1 : 22. Wir sehen, daß der therapeutische Index des Germanins in verschiedenen Tieren verschieden ist, und zwar wird er, wie Ruppert nachwies, mit steigendem Körpergewicht des Tieres ungünstiger. Man kann aus den vielen Versuchen, die Ruppert bei verschiedenen Tierarten anstellte, schließen, daß der chemotherapeutische Index des Germanins beim Menschen seiner Größenordnung nach zwischen den Werten beim Kaninchen und beim Pferde stehen muß. Man fand weiter, daß Germanin lange Zeit hindurch im Körper wirksam und selbst noch nach Wochen im Blute nachweisbar blieb.

Nach Untersuchungen von Organextrakten bei Meerschweinchen durch Shigemoto Sei (28) ergab sich ein relativ hoher Gehalt an Germanin in den verschiedenen Organen. Er zeigte, daß sich Extrakte der Nieren am wirksamsten erwiesen, wenn man frisch infizierte Mäuse damit therapeutisch beeinflußte. Die therapeutische Wirkung der Organextrakte war noch längere Zeit nachweisbar. Auch wir haben bei unseren Versuchen beobachtet, daß sich die Nieren mit Germanin so stark anreichern, daß es besonders bei Verabreichung größerer Dosen schon makroskopisch in Form kleiner gelblichweißer Flecken direkt unter der Nierenkapsel sichtbar wird. Diese Beobachtung wurde in allen Fällen, bei denen die Versuchstiere infolge toxischer Dosen ad exitum kamen, gemacht.

Wir sehen also, daß das Germanin wegen seiner Eigenschaft, von verschiedenen Organen gespeichert und angelagert zu werden, bei wiederholten Gaben eine ausgesprochene Fähigkeit zur Kumulation besitzen dürfte. Ohne in irgendeiner Weise im Körper abgebaut zu werden, wird es quantitativ durch die Nieren bzw. den Harn ausgeschieden, in dem es noch lange Zeit nachweisbar ist.

Die größte Konzentration von Germanin ist im Serum vorhanden. H. Zeiß und U. Ljubowzewa (35) bewiesen durch die kalorimetrische Bestimmungsmethode nach Steppuhn und Ljubowzewa, daß die Konzentration aller anderen Organe an Germanin weit hinter der im Serum festgestellten zurückbleibt und, daß das Heilmittel vom Organismus der einzelnen Tierarten in verschiedener Weise gespeichert wird. So sind denn auch die Wirkungen und Veränderungen nach Germaningaben im Blute am größten.

Zunächst wird, wie Steppuhn, Zeiß und Bryuchonenko (3) zeigten, durch Germanin die Hitzekoagulation des Blutes herabgesetzt, durch große Dosen sogar aufgehoben. Heute kennen wir auf Grund der Arbeiten von Mayer, Zeiß, Giemsa, Halberkann und Sei die Erklärung für diese eigenartige Tatsache. Das Germanin geht mit dem Globulin des Blutserums bzw. der Zellen eine feste Verbindung ein. Man spricht von einer Hemmung der Hitzekoagulation durch eine Germanin-Globulinverbindung, die genau so wie andere Farbstoffglobulinverbindungen diese Wirkung hat.

Diese Germaninglobulinverbindung ist es wohl auch, die die Gerinnungsfähigkeit des Blutes und die Wirkung der proteolytischen Fermente aufhebt. Wir haben dabei eine direkte Wirkung des Germanins auf das Fibrinogen und Thrombin, die als

grobdisperse Globuline unmittelbar an das Germanin gekoppelt werden, vor uns, während die Gerinnungshemmung z. B. durch Natriumzitrat u. a. durch Nichtentstehen des Thrombins aus der Vorstufe Thrombogen in Folge Ausfällung der Calciumionen bedingt ist.

Aus dieser verminderten oder aufgehobenen Gerinnbarkeit des Blutes ergibt sich folgerichtig auch eine verminderte Suspensionsstabilität der roten Blutkörperchen, was einer erhöhten Senkungsgeschwindigkeit gleichzusetzen ist. Sei fand weiter, eine Abnahme der Zahl der roten Blutkörperchen, die einige Tage nach der Behandlung am stärksten war, eine Abnahme des Hämoglobingehaltes nach Sahli und das Auftreten zahlreicher kernhaltiger d. h. jugendlicher Erythrozyten.

Wir sehen bei einer kurzen Übersicht über das Verhalten und die Wirkungsweise des Germanins, daß wir es hier mit einem biologisch sehr wirksamen Präparat zu tun haben. Jedenfalls scheinen uns die indirekten und unspezifischen Wirkungen, wie z. B. die Stärkung der phagozytären Eigenschaften der Leukozyten und des retikuloendothelialen Systems, die Aufhebung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes sowohl zum Verständnis der Wirkungsweise des Germanins bei den ätiologisch unklaren Hautkrankheiten, als auch bei der Vergiftung und Hautschädigung durch Dichlordiäthylsulfid außerordentlich beachtenswert zu sein.

In Vorversuchen suchten wir zunächst letale, toxische und erträgliche Dosen festzulegen. Die von der I. G. Farbenindustrie wohl auf Grund der Arbeiten von M. Mayer und F. Ruppert und anderen uns angegebene Dosis tolerata von 0,5 g pro kg. Körpergewicht bei Kaninchen wurde in vielen Versuchen als zu hoch gefunden. Schon bei Dosen von über 0,35 g pro kg gingen häufig die Tiere in 1 bis 3 Tagen zu Grunde. Bei Dosen von über 0,4 g pro kg trat der Tod oft kurze Zeit nach der Injektion ein. Die Tiere bekamen zuerst kalte, blutleere Ohren, sodann stellten sich tonisch-klonische Krämpfe ein, die kurz vor dem Tode aufhörten. Bei der Sektion sahen wir dann immer ein leer gepumptes Herz, die Lungen völlig anämisch, dagegen die Leber, wie überhaupt den ganzen Bauchraum außerordentlich blutreich, so daß wir den Tod als wohl durch peripheren Gefäßkollaps bedingt annahmen.

Tabelle I

Tier Nr.	Geschlecht	Gewicht in g	Mengen d. injiz. Germanins pro kg Körpergewicht in g	Gesamtmenge des appliz. Germanins in g	Tag d. I. Injektion	Tag d. II. Injektion	Exitus	Befund
672	♂	1800	0,2	0,36	8. I.			lebt
673	♂	2500	0,25	0,625	8. I.			„
674	♂	1900	0,3	0,57	8. I.			„
675	♀	1800	0,3	0,56	8. I.			„
687	♂	2100	0,35	0,735	9. I.			„
688	♂	2800	0,35	0,98	9. I.		11. I.	
514	♂	2400	0,25 , 0,3	1,37	8. I.	20. I.	23. I.	
515	♀	1800	0,3 , 0,35	1,23	8. I.	20. I.	22. I.	
517	♂	2200	0,35 , 0,35	1,47	8. I.	20. I.	20. I.	
516	♂	1800	0,3 , 0,4	1,28	8. I.	20. I.	21. I.	
689	♂	1700	0,4	0,68	9. I.		13. I.	
690	♂	2600	0,4	1,04	9. I.		9. I.	
608	♀	2010	0,2 , 0,2 , 0,2	1,2	8. I.	9. I.	12. II.	
604	♀	1850	0,5	0,925	8. I.		8. I.	

Bei der eigentlichen Behandlung der Tiere wurden einmal die injizierten Mengen, sodann die zeitlichen Abstände zwischen den einzelnen Injektionen wie auch zwischen Vergiftung und erster Injektion variiert. Zunächst begannen wir mit der Behandlung im Latenzstadium, d. h. also innerhalb der Zeit, in der von einer Wirkung des Giftes äußerlich noch nichts zu sehen war. Darauf folgte die Behandlung im Stadium der Rötung und Schwellung, also der Entzündung, d. i. ungefähr 4 bis 8 Stunden nach erfolgter Vergiftung. Zuletzt fanden die Injektionen im Stadium der Ulzeration und Eiterung, die um den 5. bis 7. Tag einsetzte, statt. Injiziert wurde außer in zwei Fällen immer intravenös. Zuvor wurde das Präparat in destilliertem Wasser gelöst und zwar 1 g Substanz in 10 ccm, was einer 10%igen Lösung entspricht. Die Injektionen erfolgten immer in die Randvene des Ohres, die man vorher durch etwas Reiben in einen guten Füllungszustand brachte. Nach der Einverleibung des Germanins setzte die Wirkung der Ungerinnbarmachung des Blutes schlagartig ein. Infolgedessen war die Blutstillung an der Einstichwunde in die Vene meist sehr langwierig und zeitraubend und die Blutung schwer zu beherrschen. Sie stand erst, wenn man die Vene sofort nach der Injektion zwischen Daumen und Zeigefinger preßte und auf die blutende Stelle Kollodium brachte, das die Vene mechanisch verschloß. Die Vergiftung mit Dichlordiäthylsulfid erfolgte immer am distalen Ende und an der Innenfläche des Kaninchenohres. Die Germanininjektionen gaben wir niemals in die Vene des verlosteten Ohres, sondern stets in die des gesunden Ohres. Zur Vergiftung wurde in eine Pipette ein Tropfen

von 10 mg reinen technischen Dichlordiäthylsulfids angesaugt und auf die bezeichnete Stelle gebracht. Daß sich in mehr oder weniger kurzer Zeit auf die durch das Gift hervorgerufenen entzündlichen Veränderungen eine Sekundärinfektion aufpfropfte, war nicht zu verhindern, und mußte mit in Kauf genommen werden, wie es ja auch beim Menschen in vielen Fällen nicht möglich sein wird, eine Sekundärinfektion auszuschalten oder hintanzuhalten. Um ein Belecken der Ohren und damit eine perorale Vergiftung zu unterbinden, wurden die Tiere solange festgehalten, bis der Kampfstoff vollständig in die Haut eingedrungen war.

Tabelle II zeigte die Versuchsanordnung bei Behandlung mit relativ hohen Dosen Germanin.

Tabelle II

Tier Nr.	Geschlecht	Gewicht in g	Tag der Vergiftung mit 10 mg Lost	Mengen d. injiz. Germanins pro kg Körpergewicht in g	Gesamtmenge des applizierten Germanins in g
630	♂	1650	13. I.	0,1 , 0,15 , 0,2	0,75
605	♀	1950	9. I.	0,2 , 0,3	0,97
606	♀	1900	9. I.	0,4 , 0,5	1,71
621	♂	2000	11. I.	0,4 , 0,1	1,0
607	♂	1700	9. I.	Kontrolltier	
603	♂	2400	9. I.	0,2 , 0,2 , 0,2	1,44

(Forts.)

Tier Nr.	Tag der I. Injektion	Tag der II. Injektion	Tag der III. Injektion	Exitus	Befund
630	13. I.	15. I.	18. I.	25. I.	
605	9. I.	10. I.		13. I.	
606	9. I.	10. I.		11. I.	
621	11. I.	13. I.		17. I.	
607		Kontrolltier			verheilt 10. II.
603	9. I.	10. I.	11. I.	15. I.	

Die Tabellenübersicht besagt, daß nur in zwei Fällen die Dosis toxica in der Gesamtmenge überschritten wurde. Dreimal wurde an aufeinander folgenden Tagen (in einem Falle gleiche, sonst steigende Mengen) injiziert, während zweimal je ein Tag zwischen den einzelnen Injektionen lag. Da man bei den eingehaltenen Zeitabständen mit der kumulierenden Eigenschaft des Germanins zu rechnen hat, ist nicht ohne weiteres zu entscheiden, ob der Tod durch die Verlostung oder vielleicht durch die übergroße Menge des injizierten Germanins bedingt war. Die erste Germanininjektion wurde jeweils in der Latenzzeit verabreicht.

Das Überleben des Kontrolltieres könnte sehr wohl zu der Annahme führen, daß Germanin bei den anderen Tieren die Todesursache gewesen ist. Die Autopsie zeigte bei Tier N. 606 das typische Bild, wie es bei Überdosierung von Germanin zu entstehen pflegt und oben bei der Schilderung der Wirkungsweise näher beschrieben wurde. Seltsamerweise waren bei den Tieren Nr. 605 und 606, die als erste zum Sterben kamen, die Vergiftungserscheinungen gegenüber dem Kontrolltier am geringsten. Das Ohr war bei ihnen zunächst weit weniger ödematös und auch nach 6 Stunden war das entzündliche Stadium noch nicht erreicht.

Ob man diese Tatsache auf die Wirksamkeit des Germanins beziehen oder als allgemeine Reaktionsschwäche des Körpers auffassen soll, ist schwer zu beurteilen. Der Tod läßt sich durch eine Schwächung des Körpers infolge toxischer Dosis Germanin erklären. Freilich kann auch eine Fehlerquelle in der uns immer unbekannten jeweiligen Widerstandskraft und Disposition des Versuchstieres liegen. Daß beide Tiere weiblichen Geschlechtes waren, dürfte wohl belanglos sein, jedenfalls wurde in anderen Fällen kein Unterschied in der Reaktionsweise von männlichen und weiblichen Tieren gegenüber Germanin beobachtet. Wir neigen zu der Annahme, daß zwar die lokale Defektstelle am Ohre vom Germanin günstig beeinflußt wurde, daß aber die angewandte Dosis so hoch lag, daß die Tiere ad exitum kamen.

Unter diesen Umständen wiederholten wir die Versuchsreihe mit geringeren Dosen, die bis fast ein Zehntel der vorher angewandten Mengen betrugen. Zwischen die einzelnen Injektionstermine wurden jetzt Abstände von 2 bis 3 Tagen gelegt. 4 mal blieben die angewandten Mengen gleich, während sie in einem Falle anstiegen. Tabelle III zeigt die weiteren Einzelheiten dieser Versuchsreihe, bei der ebenso wie in Tabelle II, die erste Germanininjektion jeweils in der Latenzzeit verabreicht wurde.

Tabelle III

Tier Nr.	Geschlecht	Gewicht in g	Tag der Vergiftung mit 10 mg Lost	Mengen d. injiz. Germanins pro kg Körpergewicht in g	Gesamtmenge des applizierten Germanins in g
351	♂	3600	24. I.	0,2; 0,25; 0,3	2,7
101	♀	3120	24. I.	0,06; 0,06; 0,06	0,56
933	♂	3300	24. I.	0,08; 0,08; 0,08	0,79
300	♂	2750	24. I.	0,1; 0,1; 0,1	0,83
936	♀	2620	24. I.	0,1; 0,1	0,524
899	♀	2100	24. I.	Kontrolltier	

(Forts.)

Tier Nr.	Tag der I. Injektion	Tag der II. Injektion	Tag der III. Injektion	Exitus	Befund
351	24. I.	26. I.	29. I.	29. I.	
101	24. I.	27. I.	31. I.		verhlt. 10. II.
933	24. I.	27. I.	31. I.		verhlt. 17. II.
300	24. I.	26. I.	29. I.	2. II.	
936	24. I.	27. I.		31. I.	
899		Kontrolltier		28. I.	

Bemerkenswert ist zunächst, daß von den behandelten Tieren das mit der größten Dosis behandelte am frühesten zu Tode kam. Tatsächlich überstieg auch die injizierte Gesamtmenge des Mittels die Dosis toxica um 0,25 g pro kg Körpergewicht. Am dritten Tage nach der Verlostung floß reichlich Eiter aus dem inneren Ohre, während die eigentlich verlostete Stelle eine ziemlich geringe Reaktion zeigte. Das Tier saß apathisch im Käfig und machte einen sehr siechen Eindruck. Unmittelbar nach der 3. Injektion bekam es einen schweren Kollaps mit flacher frequenter Atmung, Krämpfen, Kot und Urinabgang, der bald zum Tode führte. Die Tiere Nr. 101 und 933 heilten beide nach relativ kurzer Zeit aus. Bei beiden kam es zu einem kaum nennenswerten Ödem. Ein Herabhängen des Ohres war nie zu beobachten. Bei Tier Nr. 933 zeigte sich nach ein paar Tagen eine geringe Eiterung des äußeren Ohres, während bei Tier Nr. 101 minimale Fibrinausschwitzungen zur Verklebung des Ohres führten. So kam dieses Tier dann schon nach 17 Tagen und Nr. 933 nach 23 Tagen zur vollständigen Abheilung ohne nennenswerten Defekt des Ohres. Die übrigen zwei behandelten Tiere verhielten sich gegenüber der Lostschädigung in allen Reaktionsphasen der Vergiftung vollkommen gleich dem Kontrolltier und dem gewohnten Verlauf der Erkrankung. Sie endeten nach 7 bzw. 9 Tagen. Das Kontrolltier, das von vornherein einen schwächlichen Eindruck machte und ein älteres Muttertier war, erlag schon nach 4 Tagen der schweren Vergiftung.

Betrachtet man das Ergebnis dieser Versuchsreihe, dann finden wir die auffallend rasche Abheilung der Tiere Nr. 101 und 933, während sonst bei nicht behandelten Tieren frühestens eine Abheilung nach 4 bis 5 Wochen zustandezukommen pflegt. Es spricht kein Grund dagegen, nicht anzunehmen, daß es sich hier um eine günstige Wirkung des Germanins handelt. Es ist jedenfalls zu betonen, daß die Abheilung nicht das Endstadium eines in allen Phasen schnelleren, aber im übrigen ebenso tief greifenden Prozesses war, sondern daß sie

auf Grund einer von Beginn der Verätzung an langsameren, weit weniger tiefgreifenden Gewebsreaktion in so kurzer Zeit zustande kam. Auf welchen Wirkungsfaktor des Germanins diese Tatsache zu beziehen ist, muß eingehenderen Untersuchungen überlassen bleiben. Wir vermuten, daß diese Wirkung hauptsächlich dem gerinnungshemmenden Faktor des Germanins zuzuschreiben ist. Es wird dadurch ein besserer Umlauf des Blutes und damit eine Mobilisierung der Abwehrkräfte bewerkstelligt. Wenn man bedenkt, daß die durch Dichlordiäthylsulfid gesetzten Schädigungen der Haut, wenn auch nicht allein, so doch hauptsächlich durch Schädigung der Gefäße und der Kapillaren und damit durch eine erhebliche Ernährungsstörung bedingt sind, so ist es verständlich, daß die gerinnungshemmende Eigenschaft des Germanins nicht ohne Einfluß sein kann.

In einer weiteren Versuchsreihe begannen wir die Behandlung nach ungefähr 6 Stunden, d. h. zu einer Zeit, in der das Ohr alle charakteristischen Kennzeichen der hämorrhagischen Entzündung bot. Bei einer weiteren Versuchsreihe setzten wir fast 18 Stunden später, also im Stadium der stärksten Entzündung und des stärksten Ödems bei beginnender Blasenbildung mit der erstmaligen Zuführung des Heilmittels ein. Ein weiterer Unterschied wurde noch in der verschiedenen Stärke der Dosierung gemacht. Nach 6 Stunden wandten wir geringere Mengen Germanin an, als nach 24 Stunden. Dabei wurde in keinem Falle die Dosis toxica von 0,5 g pro kg Körpergewicht erreicht. Obwohl keine Gefahr für eine etwaige schädliche Kumulierung des Heilmittels vorlag, behielten wir doch den zweitägigen Zwischenraum zwischen den Injektionsterminen bei. Die Stärke der Vergiftung bzw. die auf das Ohr gebrachte Lostmenge war von den üblichen nicht zu vermeidenden Fehlerquellen (unbekannte Disposition des Tieres u. a.) abgesehen bei beiden Versuchstieren die gleiche.

Tabelle IV

Tier Nr.	Geschlecht	Gewicht in g	Tag der Vergiftung mit 10 mg Lost	Mengen d. injiz. Germanins pro kg Körpergewicht in g	Gesamtmenge des applizierten Germanins in g
807	♂	2090	4. II.	0,04, 0,05, 0,06	0,30
811	♂	1980	4. II.	0,05, 0,06, 0,07	0,35
809	♀	1850	4. II.	0,06, 0,07, 0,08	0,39
810	♂	2250	4. II.	0,06, 0,07, 0,08	0,46
808	♂	2120	4. II.	Kontrolltier	

(Forts.)

Tier Nr.	Tag der I. Injektion	Tag der II. Injektion	Tag der III. Injektion	Exitus	Befund
807	4. II.	7. II.	10. II.		abgeheilt wie Kontrolltier
811	4. II.	7. II.	10. II.	12. II.	
809	4. II.	7. II.	10. II.	11. II.	
810	4. II.	7. II.	10. II.		abgeheilt wie Kontrolltier
808		Kontrolltier			abgeheilt n. ca. 4 Wochen

Die Zusammenstellung beweist, wie verschieden Tiere von ungefähr gleichem Gewicht, bei derselben Behandlungsweise, bei demselben Grad der Vergiftung unter sonst fast gleichen Verhältnissen reagieren können. Das eine Tier (809) starb schon nach einer Woche, das andere (810) heilte nach normaler Krankheitsdauer vollkommen aus. Es waren dabei die Vergiftungserscheinungen bei dem überlebenden Tiere zuerst keineswegs geringer, sondern eher größer, als bei dem verendeten Tiere, bei welchem sich allerdings später eine Otitis media entwickelte. Tier (807), das vollständig ausheilte, brauchte bis zu seiner Wiederherstellung ebenso lange wie Tier Nr. 810 und das unbehandelte Kontrolltier. Die Behandlung des beginnenden entzündlichen Stadiums der Vergiftung mit relativ geringen Mengen Germanin übt demnach keinen Einfluß auf den Ablauf der Erkrankung aus. Wir haben daher versucht, durch Verabreichung größerer Mengen des Mittels eine bessere Wirkung zu erzielen.

Tabelle V

Tier Nr.	Geschlecht	Gewicht in g	Tag der Vergiftung mit 10 mg Lost	Mengen d. injiz. Germanins pro kg Körpergewicht in g	Gesamtmenge des applizierten Germanins in g
868	♂	2650	11. II.	0,06, 0,07, 0,08	0,56
872	♀	2050	11. II.	0,08, 0,09, 0,1	0,56
870	♂	2400	11. II.	0,1, 0,11, 0,12	0,79
871	♂	2400	11. II.	0,12, 0,13, 0,14	0,95
869	♂	2250	11. II.	Kontrolltier	

(Forts.)

Tier Nr.	Tag der I. Injektion	Tag der II. Injektion	Tag der III. Injektion	Exitus	Befund
868	12. II.	15. II.	18. II.	—	abgeheilt 17. II.
872	12. II.	15. II.	18. II.	—	abgeheilt n. normaler Zeit
870	12. II.	15. II.	18. II.	—	„ „ „ „
871	12. II.	15. II.	18. II.	—	„ „ „ „
869		Kontrolltier			abgeheilt am 17. II.

Die Versuchsreihe enthält in ihrem Ergebnis zwei eigenartige Tatsachen: Das mit der geringsten Dosis Germanin behandelte Tier (868) und das Kontrolltier kamen nach der ungewöhnlich kurzen Zeit von 14 Tagen zur vollständigen Abheilung. Sodann kam, obwohl die Behandlung erst auf der Höhe des entzündlichen Stadiums und stärksten Ödems einsetzte, kein Tier der Versuchsreihe ad exitum. Man könnte daher bei oberflächlicher Betrachtung letztere Tatsache ohne weiteres als einen Erfolg der Behandlung mit Germanin buchen. Bei genauerer Betrachtung findet man jedoch, daß von einem therapeutischen Erfolge nicht die Rede sein kann. Der überraschend schnellen Abheilung des Tieres (868) steht die ebenso schnelle Wiederherstellung des unbehandelten Kontrolltieres gegenüber.

Bei beiden Tieren kam es zu nicht sehr tiefgreifenden Veränderungen am äußeren Ohr, sodaß man rückblickend an einen Fehler beim Setzen der Vergiftung gegenüber den anderen Tieren denken muß. Wir haben manchmal die Erfahrung gemacht, daß der Fettgehalt des Ohres (natürliche Fettschicht) eine Rolle für den Grad der ausgelösten Vergiftungserscheinung spielt. (Widerstände beim Eindringen des Kampfstoffes). Die übrigen 3 vergifteten Tiere zeigten in keiner Weise einen günstigeren und schnelleren Abhauf der Heilungsvorgänge, als man es bei unbehandelten Tieren zu sehen gewohnt war. Ob allerdings die Tiere, die alle Albinos waren, auch ohne Behandlung am Leben geblieben wären, läßt sich natürlich nicht mit Sicherheit sagen.

Als letzte Versuchsreihe erprobten wir die Behandlung des Stadiums der ausgedehnten Gewebsveränderung nach Vergiftung mit Gelbkreuzkampfstoff. Man findet in diesem Stadium Eiterung, geschwürigen Zerfall, Nekrose und Krustenbildung eines mehr oder weniger großen Teiles des äußeren Ohres, wie es in seinem histologischen Bilde zu Anfang näher beschrieben wurde. Hinzu kommt häufig eine Vereiterung des Mittelohres, die man wohl als vom äußeren Ohr aus fortgeleitet betrachten darf. Es wurde schon erwähnt, daß in den meisten Fällen sich der hämorrhagischen Entzündung und Exsudation noch eine sekundäre Infektion durch Bakterien, die auf dem schon durch das Dichlordiäthylsulfid geschädigten Gewebe einen hervorragenden Nährboden finden, gesellt. Zu diesem Zeitpunkt, 5 bis 7 Tage nach der Vergiftung, setzten wir mit der Injektion des Heilmittels ein. Die applizierten Dosen betrugen in ihrer Gesamtmenge in einem Falle das Zweifache der toxischen Dosis, während die Einzeldosis nie an die Dosis toxica herankam. Die Intervalle zwischen den Injektionszeiten waren wie früher 2 bis 3 Tage, so daß eine Kumulation nicht in Frage kam.

Tabelle VI

Tier Nr.	Geschlecht	Gewicht in g	Tag der Vergiftung mit 10 mg Lost	Mengen d. injiz. Germanins pro kg Körpergewicht in g	Gesamtmenge des applizierten Germanins in g
618	♀	2000	11. I.	0,1, 0,1 , 0,1	0,6
619	♂	2400	11. I.	0,1, 0,15, 0,2	1,08
620	♂	1950	11. I.	0,2, 0,25, 0,3	1,45
649	♀	3500	11. I.	Kontrolltier	

(Forts.)

Tier Nr.	Tag der I. Injektion	Tag der II. Injektion	Tag der III. Injektion	Exitus	Befund
618	17. I.	20. I.	22. I.	3. II.	
619	17. I.	20. I.	22. I.	1. II.	
620	17. I.	20. I.	22. I.	29. I.	
649	Kontrolltier				verhlt. 20. II.

Was bei Betrachtung der Tabelle zunächst auffällt, ist der Tod aller 3 behandelten Tiere nach ziemlich kurzer Zeit und Überleben des unbehandelten Kontrolltieres. Diese Feststellung war nach den bei der Behandlung des entzündlichen Stadiums gemachten Erfahrungen keine Überraschung mehr. Es ist hinzuzufügen, daß sich bei den behandelten Tieren schon 5 Tage nach der I. Injektion eine auffallende Gewichtsabnahme fand, die bei Tier Nr. 620 genau 500 g betrug. Den geringsten Gewichtsverlust hatte Tier Nr. 618 mit 200 g. Alle Tiere machten ziemlich bald nach der I. Injektion einen ungewohnt schlappen kachektischen Eindruck. Wenn auch bei der unbehandelten Dichlordiäthylsulfidvergiftung eine allgemeine Gewichtsabnahme beobachtet wird, so ist jedoch von einem so rapiden Gewichtssturz in so kurzer Zeit bei der relativ geringen Resorptivwirkung des Giftes vom Ohre her noch nicht berichtet worden. Man kann daher den Standpunkt vertreten, daß bei dieser Wirkung das verabfolgte Germanin mindestens mitbeteiligt ist. Man findet in der Tat nach Applikation von Germanin eine „essentielle" Eiweißausscheidung, die vielleicht als Folge einer direkten Nierenschädigung anzusprechen ist. Die von uns beobachtete Gewichtsabnahme ist selbst durch die gewöhnliche, immerhin nur in geringer Form auftretende Albuminurie nach Applikation von Germanin nicht vollständig zu erklären. Es muß deshalb angenommen werden, daß bei der ungewöhnlichen Gewichtsabnahme mehrere Schäden zu gleicher Zeit zur Auswirkung gekommen sind, die im besonderen wohl die Niere trafen. Vielleicht wurden

die Nieren, falls sie noch nicht durch die resorptive Wirkung des Kampfstoffes, wie es bei Herz und Leber nach dieser Frist zu sein pflegt, geschädigt waren, so weit sensibilisiert, daß nach Applikation von Germanin wenigstens eine indirekte Nierenschädigung mit enormer Durchlässigkeit für Eiweiß auftrat. Der Gewichtsverlust wäre somit einerseits durch den erhöhten Eiweißzerfall infolge Resorptivwirkung des Kampfstoffes, andererseits durch die infolge Nierenschädigung erhöhte Durchlässigkeit für Eiweiß, sowohl auf die Dichlordiäthylsulfid- wie auch Germaninnoxe hin, zu erklären. Ferner könnte man an eine allgemeine Organschädigung denken. Wir hätten dann das Bild einer Vergiftung durch Germanin vor uns, wie es in den beiden ersten Versuchsreihen beobachtet wurde und wie es sich typisch bei jeder Überdosierung zeigt. Da einerseits bei keinem Tiere der Tod durch Kollaps eintrat, andererseits keine der typischen pathologisch-anatomischen Veränderungen, wie sie nach isolierter Germaninvergiftung aufzutreten pflegen, zu entdecken waren, liegt freilich kein Grund vor, die Todesursache unbedingt aus Überdosierung und damit Vergiftung resultieren zu lassen. Die Unklarheiten versuchten wir in einer weiteren Versuchsreihe zu beheben, bei der wir geringere Dosen des Heilmittels unter sonst gleichbleibenden Versuchsbedingungen einverleibten.

Tabelle VII

Tier Nr.	Geschlecht	Gewicht in g	Tag der Vergiftung mit 10 mg Lost	Mengen d. injiz. Germanins pro kg Körpergewicht in g	Gesamtmenge des applizierten Germanins in g
715	♂	1850	22. I.	0,04, 0,05, 0,06	0,28
716	♂	1900	22. I.	0,06, 0,07, 0,08	0,40
717	♂	2050	22. I.	0,08, 0,09, 0,1	0,55
718	♂	1950	22. I.	0,1, 0,11, 0,12	0,64
719	♂	2200	22. I.	Kontrolltier	

(Forts.)

Tier Nr.	Tag der I. Injektion	Tag der II. Injektion	Tag der III. Injektion	Exitus	Befund
715	29. I.	1. II.	5. II.	28. II.	
716	29. I.	1. II.	5. II.	18. II.	
717	29 I.	1. II.	5. II.	23. II.	
718	29. I.	1. II.	5. II	24. II.	
719	29. I.	Kontrolltier . . .		20. II.	

Eine wesentliche Verschiebung des bisher von der Wirksamkeit des Germanins erhaltenen Bildes gibt auch diese Versuchsreihe nicht. Obwohl es gelang, eine unnatürliche Gewichtsabnahme und Kachexie durch vorsichtigere Dosierung zu verhindern, war es im allgemeinen doch nicht möglich, den Krankheitsprozeß nur merklich aufzuhalten. Auch hier gingen die Tiere nach der gewohnten Zeit von 3 bis 4 Wochen zugrunde. Es wurde somit bei der Behandlung der Tiere im Stadium der Eiterung und Nekrose kein therapeutischer Erfolg erzielt.

In einem letzten therapeutischen Versuch wurde ein Tier 20 Minuten nach Vergiftung durch Gelbkreuzkampfstoff lokal an der gesetzten Schädigungsstelle behandelt, und zwar geschah dies mit einer Lösung von Germanin in einer doppelt so starken Konzentration, wie sie zur intravenösen Injektion verwendet wurde (1 g Germanin auf 5 ccm Wasser). In den ersten Stunden nach der Vergiftung wurde die geschädigte Stelle wiederholt mit der Lösung bepinselt, bis nach der üblichen Zeit Hyperämie, Rötung und Schwellung auftraten. Auch die Pinselungen an den folgenden Tagen hatten nicht die geringste Wirkung auf den fortschreitenden krankhaften Prozeß. Die Wunde kam nach etwa 3 Wochen zur Abheilung.

Um eine eventuell direkte entgiftende Wirkung des Germanins zu prüfen, brachte man auf das Ohr eines Kaninchens einen 20 mg schweren Tropfen einer Dichlordiäthylsulfid-Germaninmischung zu gleichen Teilen und beobachtete dessen Wirkung. Es zeigten sich im Laufe der Zeit in der bekannten Reihenfolge alle Charakteristika der Vergiftung, von der Rötung und Schwellung bis zur Ulzeration und Nekrose. Das Tier kam schon nach 20 Tagen ad exitum. Die Versuche bewiesen, daß vom Germanin keine direkte chemisch entgiftende Wirkung auf Dichlordiäthylsulfid zu erwarten ist.

Schließlich schien uns noch eine prophylaktische Behandlung, wenn auch weniger von praktischem Nutzen, so doch von theoretischem Interesse zu sein. Es wurde 2 Kaninchen dreimal in 2tägigen Intervallen 0,08 bzw. 0,1 g Germanin pro kg Körpergewicht intravenös injiziert. Die Vergiftung mit Gelbkreuzkampfstoff erfolgte dann 5 Tage, das andere Mal 7 Tage nach der ersten Injektion. Bei beiden Tieren konnte man einen beschleunigten Ablauf des Heilungsprozesses feststellen, wie er sehr an die Bilder des Heilverlaufes bei den Tieren Nr. 101 und 933 (Tabelle III) erinnert. Daß die nach Vorbehandlung mit Germanin gesetzte Schädigung des Ohres weniger tiefgreifend war, als bei den genannten Tieren gesehen wurde, konnte man nicht einwandfrei beobachten.

Tabelle VIII

Tier Nr.	Geschlecht	Gewicht in g	Tag der Vergiftung mit 10 mg Lost	Mengen d. injiz. Germanins pro kg Körpergewicht in g	Gesamtmenge des applizierten Germanins in g
628	♂	2100	20. I.	0,08 / 0,08 / 0,08	0,504
629	♂	2050	18. I.	0,1 / 0,1 / 0,1	0,615

(Forts.)

Tier Nr.	Tag der I. Injektion	Tag der II. Injektion	Tag der III. Injektion	Befund
628	13. I.	16. I.	19. I.	abgeheilt am 8. II.
629	13. I.	15. I.	18. I.	„ „ 11. II.

Zusammenfassung.

Von den mit Germanin behandelten Tieren gingen an der durch Dichlordiäthylsulfid gesetzten Vergiftung 2/3 zugrunde. Die übrigen, die die schwere Schädigung überstanden, behielten mit Ausnahme der Tiere Nr. 101, 933, 628 und 629 eine mehr oder weniger große Narbe und Verstümmelung mit Kontrakturen oder Perforation des Ohres zurück. Eine günstigere Wirkung wurde nur im Latenzstadium und bei vorbehandelten Tieren beobachtet. Diese günstige Wirkung schien sich eher bei geringerer Dosierung des Germanins einzustellen, ganz im Gegensatz zur Behandlungsweise des Pemphigus vulgaris beim Menschen, bei der eine Unterdosierung weit mehr schadet als nützt. Bei Betrachtung der Wirkungsweise des Germanins in unseren Tierversuchen kommt zum Ausdruck, daß man es bei der Germaninbehandlung nicht mit einem spezifischen Chemotherapeutikum zu tun hat. Als wesentlich wirksamen Faktor bei der Behandlung der Hautschädigungen durch Gelbkreuzkampfstoff im Latenzstadium möchten wir, wie schon erwähnt, die Tatsache der Ungerinnbarmachung des Blutes ansehen, und wir schließen uns damit der Ansicht Bohnstedt's (2) an, der diesen Faktor auch bei der Therapie der Krankheiten der Pemphigusgruppe für den wesentlichsten wirksamen hält. Wir sind uns bewußt, daß diese Eigenschaft des Germanins als einziger Heilfaktor einer Therapie keine einschneidenden Wirkungen bei der Gelbkreuzvergiftung zeitigen kann. Die alleinige therapeutische Anwendung von Germanin bei Vergiftung der Haut durch Gelbkreuzkampfstoff erscheint daher aussichtslos. Die therapeutischen Erfolge, die mit den bis-

her üblichen Behandlungsmethoden erzielt wurden, scheinen besser und zuverlässiger. Als unterstützende Therapie dürfte die Germaninbehandlung wegen der hohen Kosten des Heilmittels ebenfalls kaum in Frage kommen.

Zum Schluß meiner Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Oberstarzt Privatdozent Dr. Muntsch, für die Überlassung des Themas und die Anregungen während der Bearbeitung meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Literatur.

1) Avazumi, Über die prophylaktische Wirkung des Germanin auf d. Anaphylaxie. Arb. aus d. med. Klin. Institut d. Ludwig Maximilian Univers. München, Bd. 3.
2) Bohnstedt, R. M., Zur Pemphigusbehandlung mit Germanin. Münch. med. Wschr. 1933, Nr. 14, S. 552.
3) Bryuchonenkou. Steppuhn, O., Experimentelles zur Anwendung von Germanin bei Bluttransfusionen. Münch. med. Wschr. 1927 Nr. 31, u. Biochem. Ztschr. 1923, Nr. 140.
4) Behr, W., Germanin bei Pemphigus vulgaris. Med. Welt 1933, Nr. 41
5) Collier, W. A., Zur Biochemie von Bayer 205. Ztschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 54, II, 1927.
6) Dengel, J., Kasuistischer Beitrag zur Pemphigusbehandlung mit Germanin. Münch. med. Wschr. 1933, Nr. 10.
7) Fürth, O., Scholl, R., Herrmann, H., Über die Einwirkung des Germanins auf die Milchsäurebildung. Wiener klin. Wschr. 1932.
8) Frieboes, W., Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten.
9) Gaudig, H., Germanin bei Pemphigus vulgaris. Ärztl. Rundschau 1933, Nr. 5.
10) Flury, F., Dermatolog. Probleme im Luftschutz. Med. Klinik. 1934. Nr. 1.
11) Flury, F., u. Wieland, Über Kampfgasvergiftungen. VII. Über die pharmakolog. Wirkung des Dichloräthylsulfids. Z. exper. Med. 1921. Nr. 13.
12) Grippain, P., Zur Germaninbehandlung des Pemphigus vegetans. Münch. med. Wschr. 1932, Nr. 53.
13) Heitzmann, O., Über Kampfgasvergiftungen VIII. Die patholog. anatom. Veränderungen nach Vergiftung mit Dichloräthylsulfid. Z. exp. Med. 1931. Nr. 13.
14) Homann, E., Germaninbehandlung bei multipler Sklerose. Dtsch. med. Wschr. 1929, Nr. 15.
15) Klopstock, Felix, Über den Einfluß von Heparin und Germanin auf Immunreaktionen. Z. f. Immunitätsforschg. und exp. Therapie. Bd. 75. 1932.
16) Kramer, S. P., Über das Verhalten des Dichloräthylsulfids. Colloid Ztschr. Bd. 31. Heft 3, 1922.
17) Lang, K., Über das Verhalten des Germanins im Organismus. Arch. f. exp. Patholog. u. Pharmakologie Bd. 160, 1931.
18) Mayer, u. Zeiß, H., Arch. f. Schiffs- und Tropenhygiene Bd. 27, 1923, u. D. med. Wochenschrift 1922, Heft 3.
19) Mayer, M., Behandlung und Prophylaxe der afrikan. Schlafkrankheit mit Germanin. „Bayer 205" Archiv f. Schiffs- und Tropenhygiene Bd. 32, 1928.
20) Mühlfordt, Münch. med. Wschr. 1932, Nr. 28.

21) Muntsch, O., Beiträge zur Behandlung der Hautschädigungen durch Dichloräthylsulfid. Inaug. Dissertat. Würzburg 1928.
Leitfaden der Pathologie und Therapie der Kampfgaserkrankungen. Thieme. 1936, 4. Aufl.
22) Nauck, E., Untersuchungen über die Wirkungen des Trypanosomenheilmittels „Bayer 205". Arch. f. Schiffs- und Tropenhygiene Bd. 29, 1925.
23) Nowosselsky, W. A., Über die Einwirkung von Bayer 205 auf die Proteinkomponenten des hämolyt. Systems. Ztschr. f. Immun. forsch. u. exp. Therapie Bd. 68, 1930.
24) Rehbein, M., Beobachtungen über die Hautwirkung des Lost im Tierversuch. Dermat. Wschr. Bd. 37, 1921.
25) Riecke, E., Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten.
26) Röhl, W., Über die Wirkungsweise von Stoffen aus der Reihe des „Bayer 205" Archiv für Schiffs- und Tropenhygiene, Bd. 30, Nr. 1, 1921.
27) Ruppert, F., Über die Veränderlichkeit des chemotherapeut. Quotienten von Medikamenten in verschiedenen Tieren. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene, Bd. 27, 1923.
28) Sei, Shigemoto, Über den Einfluß von Bayer 205 auf das Blut. Über den Nachweis von Bayer 205 in den Organen behandelter Tiere. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene, Bd. 27, 1923.
29) Stuber, B. u. Lang, K., Über den Einfluß des Germanin auf das Blutgerinnungssystem unter spezieller Berücksichtigung einer prophylakt. u. therapeut. Verwendung bei Thrombosen. Arch. f. exp. Pathologie u. Pharmakologie, Bd. 154, 1930.
30) Scherber, G., Zur Behandlung verschiedener Formen von Lichen ruber planus. Derm. Wschr. 1934, 26.
31) Sunder-Plassmann, Münch. med. Wschr. 1932, Nr. 28.
32) Veiel, Münch. med. Wschr. 1932, Nr. 48.
33) von den Velden, Über Kampfgasvergiftungen. X. Klinik der Erkrankungen nach Dichloräthylsulfidvergiftungen. Z. exper. Med. Bd. 13, 1921.
34) Wagner, G., Germanin bei Dermatitis herpetiformis Duhring. Münch. med. Wschr. 1932, Nr. 49.
35) Zeiß, A. u. Ljubowzewa, X. U., Germanin (Bayer 205) im tier. Organismus. Ztschrft. f. Immunitätsforschung und experimentelle Therapie, Bd. 68, 1930.

Lebenslauf.

Alfred, Bernhard, Josef, Friedrich Verhoff, Sohn des Amtsgerichtsrats Josef Verhoff und seiner Ehefrau Stephanie, geb. Ott, wurde geboren zu Dortmund am 5. August 1912, katholischen Bekenntnisses. Hier besuchte er von 1918 bis 1922 die Volksschule und von 1922 bis Herbst 1928 das Staatliche Gymnasium. Von Herbst 1928 bis Ostern 1932 besuchte er das Staatliche Beethoven-Gymnasium in Bonn am Rhein und erhielt dort das Reifezeugnis. Die ersten 5 Semester des medizinischen Studiums verbrachte er in Bonn, wo er August 1934 die ärztliche Vorprüfung bestand. Die übrigen klinischen Semester brachte er in Münster (1), Berlin (3) und Bonn (2) zu. Am 1. Dezember 1937 bestand er das medizinische Staatsexamen in Bonn. Vom 1. Dezember 1937 bis 30. Nov. 1938 war er Medizinalpraktikant an der Medizinischen Universitätsklinik in Bonn.